

УДК 616.411-006.32-053.2:616.71(477)

О.В. Зозуля

Клініко-генетична характеристика дітей із хворобою Гоше типу 1 в Україні

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна
Комунальне підприємство «Рівненська обласна дитяча лікарня», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 6(142): 71-78. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).7178

For citation: Zozulya OV. (2024). Clinical and genetic characteristics of children with type 1 Gaucher disease in Ukraine. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(142): 71-78. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).7178.

Хвороба Гоше типу 1 (GD1) є одним із найпоширеніших лізосомних розладів накопичення. Це захворювання спричинене дефіцитом ферменту кислото β-глюкозидази, яка кодується геном *GBA*. Дефіцит цього ферменту призводить до накопичення, зокрема, глюкозилсфінгозину (Lyso-Gl-1) у клітинах лінії моноцитів макрофагів.

Мета — оцінити і проаналізувати статистичні дані; встановити особливості клінічного перебігу і терапевтичного менеджменту GD1 в дітей.

Матеріали та методи. Обстежено 27 дітей із GD1, які проживають в Україні. Враховано клініко-лабораторні дані перебігу хвороби, наявність мутаційного статусу та етап спостереження: на момент встановлення діагнозу і після 5-річного лікування.

Результати. У пацієнтів загальної групи виявлено прогресуючу анемію, тромбоцитопенію та гепатоспленомегалію. Захворювання скелета призводило до виникнення болю в кістках та наявності кісткових кризів. GD1 показує значну генетичну варіабельність, зумовлену різними мутаціями в гені *GBA*, зокрема, N370S, L444P і складною N370S/84G мутацією. Тип мутації впливає на рівень Lyso-Gl-1, що визначає тяжкість клінічних проявів, зокрема, виявлену серед наших пацієнтів із мутацією N370S/84GG. Пацієнти з GD1 і різними мутаціями мають варіабельний клінічний перебіг. Легший перебіг захворювання спостерігається в пацієнтів із мутацією N370S і L444P, а складні алельні комбінації, N370S/84GG, призводять до більш важкого перебігу хвороби. Замісна ферментна терапія є основним високоефективним методом лікування в більшості пацієнтів із GD1, особливо в тих, які мають м'які мутації, застосовуючи іміглюцеразу.

Висновки. Висока генетична і клінічна гетерогенність GD1 підкреслює важливість персоналізованого підходу до лікування, що враховує індивідуальні генетичні особливості кожного пацієнта. Інтеграція генетичного аналізу з клінічним оцінюванням є ключем до оптимізації лікування і поліпшення результатів для пацієнтів. Ці висновки підкреслюють важливість розуміння генетичної основи GD1 для удосконалення діагностики, прогнозу та лікування пацієнтів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хвороба Гоше 1 типу, анемія, тромбоцитопенія, гепатоспленомегалія, ураження кісток, мутаційний статус, ферментозамісна терапія.

Clinical and genetic characteristics of children with type 1 Gaucher disease in Ukraine

O. V. ZozulyaDanylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine
Rivne Regional Children's Hospital, Ukraine

Gaucher disease type 1 (GD1) is one of the most common lysosomal storage disorders. This disease is caused by a deficiency of the acid β-glucosidase enzyme, which is encoded by the *GBA* gene. Deficiency of this enzyme leads to the accumulation, in particular, of glucosylsphingosine (Lyso-Gl-1) in cells of the monocyte line of macrophages.

Aim — evaluate and analyze statistical data; establish the features of the clinical course and therapeutic management of GD1 in children.

Materials and methods. We examined 27 children with GD1 who live in Ukraine. Clinical and laboratory data of the course of the disease, the presence of mutational status and the observation stage were taken into account: at the time of diagnosis and after 5 years of treatment.

Results. Progressive anemia, thrombocytopenia and hepatosplenomegaly were found in the general group of patients. Skeletal disease led to pain in the bones and presence. bone crises. Gaucher disease type 1 shows significant genetic variability due to different mutations in the *GBA* gene, including N370S, L444P and the complex N370S/84G mutation. The type of mutations affects the level of Lyso-Gl-1, which determines the severity of clinical manifestations, in particular, found among our patients with the N370S/84GG mutation. Patients with GD1 and various mutations have a variable clinical course. A milder course of the disease was observed in patients with the N370S and L444P mutation, while the complex allelic combinations, N370S/84GG, lead to a more severe course of the disease. Enzyme replacement therapy (ERT) is the mainstay of treatment and has been shown to be highly effective in most patients with GD1, especially those with mild mutations, using imiglucerase.

Conclusions. The high genetic and clinical heterogeneity of GD1 emphasizes the importance of a personalized approach to treatment that takes into account the individual genetic characteristics of each patient. Integrating genetic analysis with clinical assessment is key to optimizing treatment and improving patient outcomes. These findings highlight the importance of understanding the genetic basis of GD1 to improve patient diagnosis, prognosis, and treatment.

The study was conducted according to the principles of the Helsinki Declaration. Informed consent was obtained from the patients for the study. The author declares no conflict of interest.

Keywords: type 1 Gaucher disease, anemia, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly, bone lesions, mutational status, enzyme replacement therapy.

Вступ

Хвороба Гоше (GD) — це лізосомний розлад накопичення, спричинений дефіцитом ферменту глюкоцереброзидази, що призводить до мультисистемних проявів, у т.ч. до гепатоспленомегалії, тромбоцитопенії, з або без неврологічного ураження. Захворювання поділяють на три клінічні фенотипи [1]. Нейронопатичний, або GD типу 1 (GD1), має переважне ураження гематологічних і вісцеральних органів із додатковими кістковими симптомами в деяких пацієнтів. Гострий нейронопатичний варіант GD типу 2 (GD2) починається у віці до двох років і швидко прогресує, що призводить до смерті у віці до чотирьох років. Підгостра нейронопатична GD типу 3 (GD3) може виникати до або після дворічного віку з пізнішим початком і повільнішим прогресуванням неврологічних симптомів. За літературними даними, GD3 можна ще поділити на GD3a (легкі вісцеральні симптоми, але прогресуюче неврологічне погіршення), GD3b (тяжке ураження внутрішніх органів) і GD3в (фіброз і кальцифікація аорти та серцевих клапанів). Існує також шведський фенотип Norrbotnian GD, який характеризується прогресуючим кіфозом і раннім початком вісцеральних і неврологічних проявів, а також дуже рідкісний окремих підтип — перинатально-летальна форма, пов'язана з іхтіозом і тяжкою гепатоспленомегалією, неімунною водяною та ранньою смертю [7,11,15]. Крім того, повідомляється про хворих із некласифікованим підтипом GD, у яких ще в неонатальному віці виявлені гепатоспленомегалія та панцитопенія без глибокого неврологічного захворювання [3].

Важливим є те, що GD1 спостерігається у 95% випадків, виявлених серед європеїдного населення, тоді як GD2 і GD3 більш поширені серед населення Азії [1,4–7].

Фермент глюкоцереброзидаза кодується геном кислоти бета-глюкозидази (*GBA*), який розташований на хромосомі 1q21 і охоплює 7 кб з 11 кодуєчими екзонами. *GBAP*, тобто нефункціональний псевдоген *GBA*, має 96% гомології загальної послідовності та розташований на 16 кб нижче [8]. Наявність *GBAP* ускладнює мутаційний аналіз *GBA* і може призводити до рекомбінантного алеля, який набагато складніше виявити [6–9]. На сьогодні виявлено понад 449 уражуючих варіантів *GBA*, у тому

числі 357 missense/nonsense/splicing варіантів і 23 складні перегрупування (база даних мутацій генів людини, <http://www.biobase-international.com>). Більшість мутацій *GBA*, що призводять до виникнення GD, є точковими мутаціями з групуванням більшості в екзонах 8–11. Однак N370S, L444P і D409H є найпоширенішими варіантами мутацій, описаними серед населення євреїв і неєвреїв відповідно з GD1. Тому важливим є клінічний перебіг GD1, а також вплив специфічної терапії і досягнення ремісії з урахуванням мутаційного статусу хворих.

На сьогодні немає достовірних статистичних даних щодо клініко-епідеміологічної структури цієї групи захворювань у популяції дітей в Україні, а також клініко-генетичного перебігу GD1, що і визначило мету роботи.

Мета дослідження — оцінити й проаналізувати статистичні дані; встановити особливості клінічного перебігу й терапевтичного менеджменту GD1 у дітей.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 27 хворих із GD1 та отримано письмову інформовану згоду від усіх суб'єктів і/або батьків у тісній співпраці з ГО «Всеукраїнське об'єднання інвалідів — хворих на хворобу Гоше». Дані отримано шляхом як прямого опитування, так і дослідження виписок з історій хвороби за 2014–2023 рр. Усі пацієнти віком від 11 міс до 21 року спостерігаються в клінічних відділеннях лікарень різних регіонів України. Серед 27 пацієнтів із GD1 було 11 хлопчиків і 16 дівчаток. Вік на момент встановлення діагнозу — $3,8 \pm 11,2$ року (діапазон — від 11 міс до 21 року).

Проаналізовано клінічні дані, у т.ч. вік на момент встановлення діагнозу, а також після 5-річного ферментозамісне лікування іміглюцеразою (коливання дози — від 15 ОД/кг до 120 ОД/кг двічі на місяць, середня доза — $47,5 \pm 3,5$ ОД/кг двічі на тиждень), наявні симптоми, супутні ознаки, результати лабораторних досліджень на момент встановлення діагнозу: загальний аналіз крові (Sysmex XS-500i, Японія), біохімічні параметри: глюкозилсфінгозин (Lyso-GI-1), аланінамінотрансфераза (ALT), аспаратамінотрансфераза (AST), лужна фосфатаза (LPh) — (Selectra Pro XL, Нідерланди), мутації *GBA* і клінічний перебіг хвороби залежно від мутаційного статусу. Пацієнтів поділено на групи з урахуванням результатів генетичних досліджень, які вияви-

Таблиця

Клініко-лабораторні показники в пацієнтів із хворобою Гоше типу 1

Клініко-лабораторні показники	На момент встановлення діагнозу	Після лікування впродовж 5 років (доза іміглюцерази становила 60 ОД/кг двічі на тиждень, середнє значення — 47,5±3,5 ОД/кг)
Еритроцити (Т/л)	2,97±0,17	3,97±1,2*
Гемоглобін (Г/л)	87±1,3	110±9,2*
Тромбоцити (Г/л)	79±2,7	179±11,1*
Розмір печінки, УЗД:		
- передньо-задній розмір лівої частки (мм)	210,3±7,1	77,4±1,8*
- передньо-задній розмір правої частки (мм)	429±9,1	95,5±2,3*
Розмір селезінки (мм)	132,6±7,3	32,2±2,1*
Наявність кісткових болів (бали)	4,15±0,91	1,52±0,32*
Наявність кісткових кризів (бали)	4,6±0,3	2,5±0,1*
Lyso Gl-1 (нг/мл)	180,9	14,4*
ALT (МО/л)	89,9±5,9	37,7±2,9*
AST (МО/л)	94,1±7,4	41,6±3,1*
LPh (МО/л)	570,9±11,8	301,7±12,1*

Примітка: * — достовірне значення відносно групи пацієнтів із GD1 на момент встановлення діагнозу (p<0,05).

ли такі мутації: N370S/N370S (n=11), L444P/L444P (n=9), N370S/84GG (n=7). Розмір печінки та селезінки пацієнта оцінено за допомогою ультразвукової (УЗ) візуалізації черевної порожнини (Phillips Affinity 70G, Японія).

Оцінено прояви ураження кісток (кісткові болі, кісткові кризи) за бальною шкалою від 0 до 5, підвищення балів вказувало на виражений больовий синдром.

Щодо молекулярно-генетичного дослідження слід зауважити, що геному ДНК екстрагували з лейкоцитів периферичної крові за допомогою наборів для виділення ДНК «PUREGENE» (Gentra Systems Inc., Міннеаполіс, Міннесота, США). Кодуючу ділянку і фланкуючі міжгенні послідовності гена *GBA* (GenBank: NG_009783) секвенували за допомогою генетичного аналізатора «ABI3130xl» (Applied Biosystems, Фостер Сіті, Каліфорнія, США).

Статистичний аналіз результатів проведено за допомогою стандартних алгоритмів варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми «Excel» (Microsoft Office, USA) і «Statistica StartSoft 6.0». Результати визнано статистично достовірними за p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

У загальній групі пацієнтів із GD1 (n=27) виявлено різні клініко-лабораторні ознаки захворювання (табл., рис. 1). Зокрема, у 51% (n=13) хворих на момент встановлення діагнозу фіксувалася нормохромна анемія, а тромбоцитопенія — у 74% (n=20). Зниження показників червоної крові та кров'яних тілець пов'язане з ознаками гіперспленізму та зі збільшенням

розмірів печінки. Так, гепатомегалія відзначалася в 63% (n=17) пацієнтів, а спленомегалія — у 92% (n=25). Важливо, що у 19% (n=5) пацієнтів спостерігалася носова кровотеча на тлі тромбоцитопенії з розвитком постгеморагічної анемії, яка в динаміці набула нормохромного характеру.

Важливим фактором є ураження кісток у пацієнтів із GD1, яке клінічно проявлялося в 48% (n=13) кістковими болями, а в 11% (n=3) — кістковими кризами (табл., рис. 1). Зазвичай ураження кісток клінічно проявлялося не в усіх пацієнтів, однак у більшості випадків 70% (n=19) були виявлені рентгенологічні ознаки їхнього залучення до патологічного процесу.

Щодо біохімічних параметрів, то на етапі встановлення діагнозу визначення специфічного маркера, зокрема, Lyso-Gl-1, показало високі його показники у 91% (n=24) хворих, а LPh — в усіх 100% (n=27) пацієнтів із GD1. Останнє засвідчує глибоке ураження кісткової системи з потенційним розвитком клінічних ознак як кісткових болів, так і кісткових кризів і специфічної рентгенсеміотики. Також на етапі встановлення діагнозу хвороби в окремих пацієнтів зростав рівень печінкових ферментів: ALT — у 54% (n=15), AST — у 62% (n=17), переважно в поєднанні з клінічними ознаками гепатомегалії внаслідок специфічного накопичення патологічного субстрату (табл., рис. 1).

Після ферментозамісної терапії іміглюцеразою впродовж 5 років систематично оцінено клінічні й лабораторні показники. Вони достовірно (p<0,01) суттєво поліпшилися щодо максимальної ліквідації ознак гіперспленізму

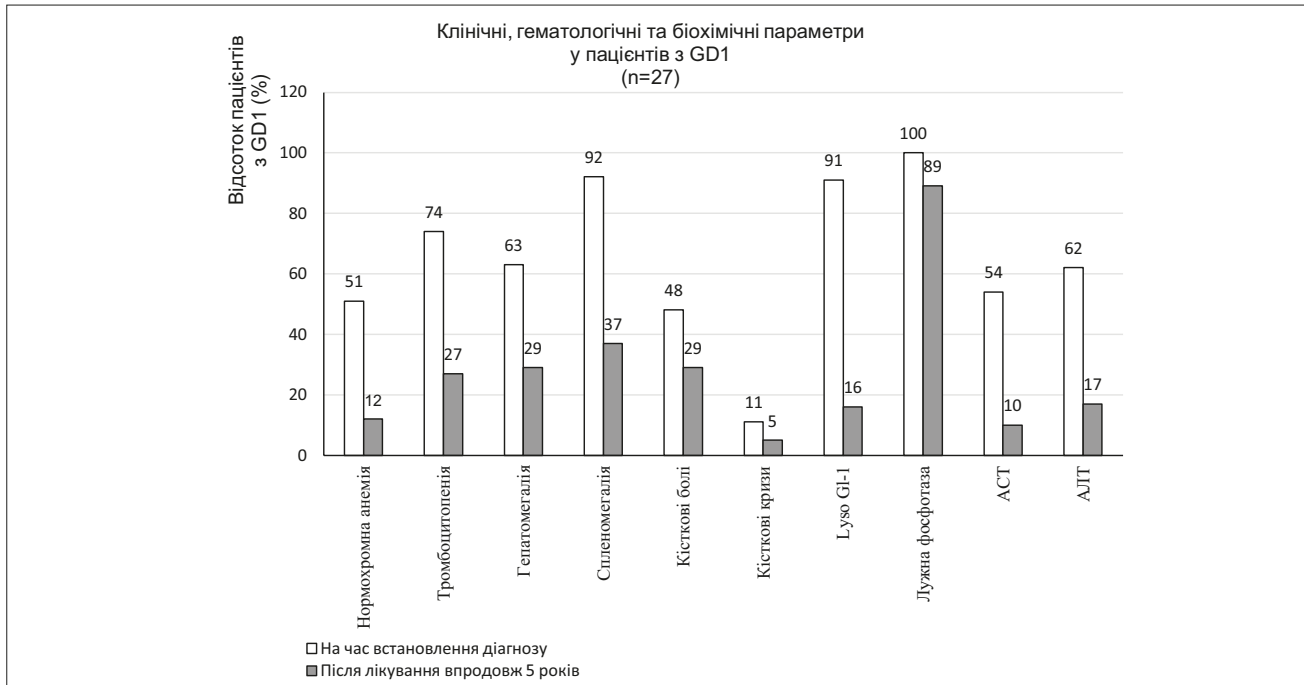
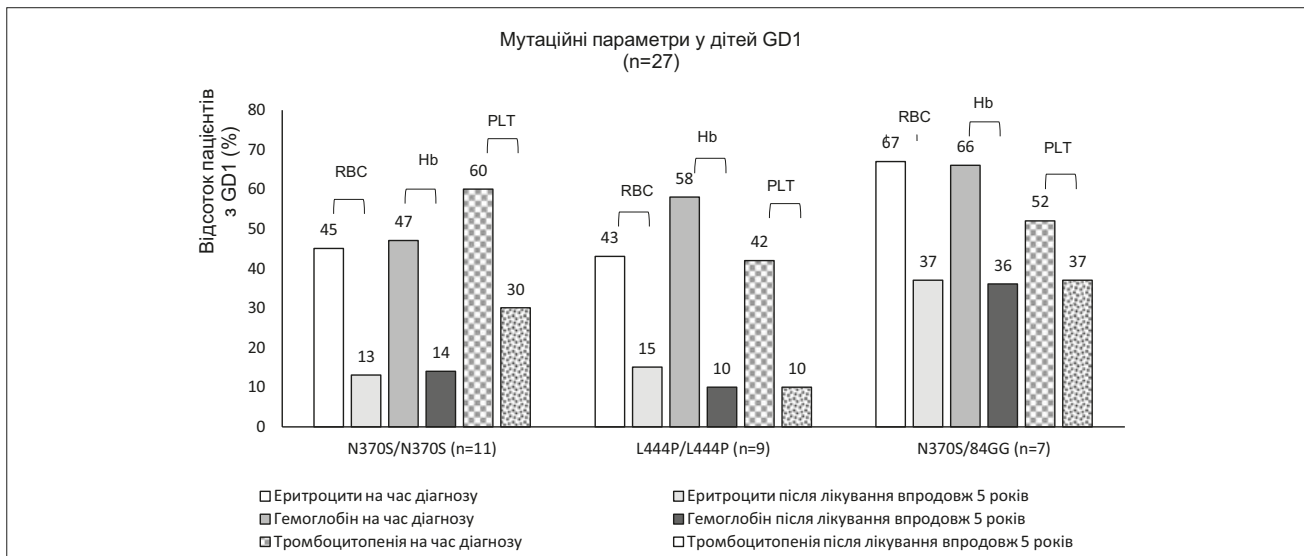


Рис. 1. Клініко-лабораторні та клініко-інструментальні ознаки перебігу хвороби Гоше типу 1 у пацієнтів на момент встановлення діагнозу та після лікування впродовж 5 років



Примітки: RBC — еритроцити; Hb - гемоглобін; PLT — тромбоцити.

Рис. 2. Гематологічні показники в пацієнтів із хворобою Гоше типу 1 з урахуванням мутаційного статусу на етапі встановлення діагнозу та після лікування впродовж 5 років

му, гепатомегалії, зникнення кісткових болів та кризів. Також основні лабораторні параметри достовірно наблизилися до норми: Lyso-Gl-1 ($p < 0,01$), ALT ($p < 0,01$), AST ($p < 0,01$). Щодо LPh, то на цьому етапі дослідження, з урахуванням правильно підібраної терапевтичної дози іміглюцерази, показник продовжував утримуватися на максимальних значеннях у 89% ($n=24$; $p < 0,05$) пацієнтів із GD1, що засвідчує тяжке ураження кісткової системи й недостатню її регенерацію (табл., рис. 1).

Також проаналізовано клініко-лабораторні показники в пацієнтів із GD1 з урахуван-

ням специфічних мутацій, які, за даними літератури, можуть впливати на перебіг хвороби: N370S/N370S ($n=11$), L444P/L444P ($n=9$), N370S/84GG ($n=7$) [6,11].

За отриманими даними, майже у всіх пацієнтів із GD1, у яких виявлено мутації N370S/N370S та L444P/L444P, на етапі встановлення діагнозу хвороби відзначалися ознаки анемічного синдрому й тромбоцитопенії. Зокрема, були знижені рівні еритроцитів у 45% ($n=13$), гемоглобіну — у 58% ($n=16$), спостерігалася тромбоцитопенія — у 47% ($n=14$) пацієнтів. Після ферментозамісної терапії іміглюцера-

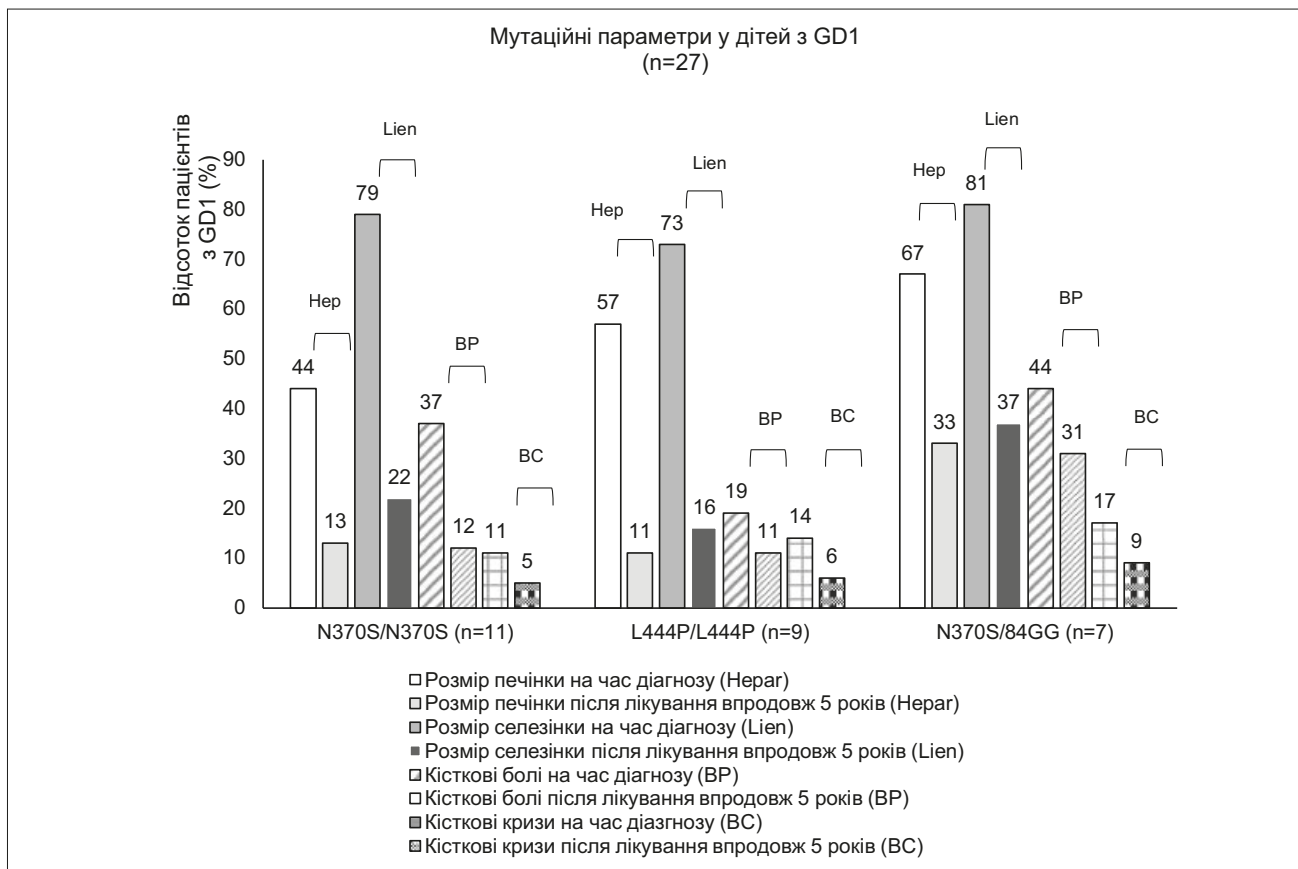


Рис. 3. Клінічні показники перебігу хвороби Гоше типу 1 у пацієнтів з урахуванням мутаційного статусу на етапі встановлення діагнозу та після лікування впродовж 5 років

зою відсоток пацієнтів із цими показниками достовірно досягнув можливого нормального рівня ($p < 0,01$): еритроцити — у 43% ($n=11$), гемоглобін — у 58% ($n=16$), тромбоцити — у 42% ($n=10$) пацієнтів, відповідно (рис. 2).

Аналогічна ситуація спостерігалася щодо зміни розмірів печінки та селезінки до встановлення діагнозу в пацієнтів із GD1 з наявністю мутацій N370S/N370S та L444P/L444P: клінічні прояви гепатомегалії відзначалися відповідно в 44% ($n=12$) і 55% ($n=15$) пацієнтів, а ознаки гіперспленізму — відповідно в 79% ($n=21$) і 73% ($n=19$) пацієнтів. Після ферментозамісної терапії іміглюцеразою достовірно зменшилися розміри печінки й селезінки з урахуванням вищевказаного мутаційного статусу в 13% ($n=4$) і 22% ($n=6$) хворих та 22% ($n=6$) і 16% ($n=5$) пацієнтів, відповідно ($p < 0,01$) (рис. 3).

Ураження кісткової системи на час встановлення GD1 з однією, N370S/N370S, або іншою, L444P/L444P, мутацією було в незначній кількості пацієнтів: кісткові болі — відповідно в 37% ($n=9$) і 19% ($n=5$) хворих, а кісткові кризи ще рідше — відповідно в 11% ($n=3$) і 14% ($n=4$) пацієнтів. Після замісної те-

рапії специфічним ферментом (іміглюцеразою) клінічні прояви ураження кісткової системи суттєво регресували ($p < 0,01$). Зокрема, кісткові болі зменшилися у 12% ($n=3$) пацієнтів із GD1 і мутацією N370S/N370S, а за мутації L444P/L444P — в 11% ($n=3$) хворих. Кісткові кризи відзначалися в незначній кількості пацієнтів, однак ферментозамісна терапія усунула клінічні прояви у 5% ($n=2$) пацієнтів із мутацією N370S/N370S та в 6% ($n=3$) із мутацією L444P/L444P, відповідно (рис. 3).

Щодо специфічного маркера Lyso-GI-1, а також неспецифічних ферментів, таких як ALT, AST, LPh, за результатами порівняння показників на етапі встановлення діагнозу GD1 з мутаціями N370S/N370S і L444P/L444P, відповідно, та після 5-річного лікування спостерігалася позитивна динаміка щодо нормалізації їхніх показників ($p < 0,01$). Звісно, не в усіх пацієнтів відзначалася позитивна динаміка регенерації. Тобто в пацієнтів із мутацією N370S/N370S рівень Lyso-GI-1, ALT, AST, LPh утримувався на максимально низьких значеннях і повністю не зникав ($p < 0,05$). Аналогічна ситуація спостерігалася при аналізі вмісту специфічного та не-

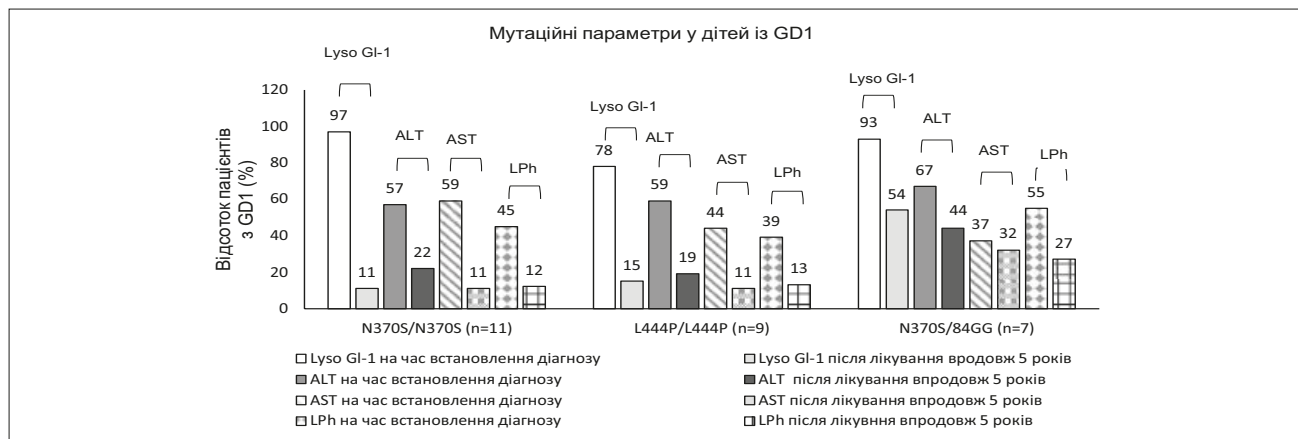


Рис. 4. Біохімічні показники в пацієнтів із хворобою Гоше типу 1 з урахуванням мутаційного статусу на етапі встановлення діагнозу та після лікування впродовж 5 років

специфічних ферментів у пацієнтів із мутацією L444P/L444P (рис. 4).

Особливу увагу привертає аналіз клініко-лабораторних показників у пацієнтів із GD1, у яких виявлено мутацію N370S/84GG. Цю групу утворили 7 (n=25%) пацієнтів. Саме в них на етапі встановлення діагнозу спостерігалось тяжке ураження внутрішніх органів із клінічним проявом гіперспленізму, збільшенням печінки, ураженням кісткової системи, значним зростанням рівнів ферментних показників ($p < 0,05$). Після 5-річного специфічного лікування іміглюцеразою за такої мутації зафіксовано незначну клініко-регенераторну регенерацію (рис. 2–4). Корекція терапевтичної дози суттєво не вплинула на відновлювальний потенціал і довелося застосовувати симптоматичну терапію в умовах стаціонару.

Слід зазначити, що за результатами порівняння пацієнтів загальної групи (n=27) з пацієнтами з окремо виділеною мутацією N370S/84GG (n=7) в останніх виявлено патологічні зміни в клініко-лабораторному перебігу хвороби. Проте незначна кількість цих пацієнтів не демонструє достовірних результатів ($p > 0,05$).

Хвороба Гоше 1 типу (глюкоцереброзидоз) є найпоширенішою формою цієї спадкової лізосомної хвороби накопичення, яка характеризується недостатністю ферменту глюкоцереброзидази. Це призводить до накопичення глюкоцереброзиду в макрофагах, що викликає різноманітні клінічні прояви. Перебіг хвороби значно варіює залежно від типу мутації в гені *GBA*.

З огляду на розвиток біологічно-молекулярних досліджень, зокрема, при GD1, виявлено основні мутації в гені *GBA*: N370S, L444P. Звісно, що клінічний перебіг хвороби постійно оцінюють залежно від стану мутації. Зокрема,

окремі автори засвідчують, що за мутації N370S, яка є найпоширенішою, зазвичай спостерігається м'якший клінічний перебіг порівняно з іншими мутаціями [1,7,13]. У пацієнтів із цією мутацією рідко відзначаються значні неврологічні симптоми, проте такі хворі можуть мати гепатоспленомегалію, анемію, тромбоцитопенію і кісткові ураження. Автори переважно описують маніфестацію хвороби в дорослому віці. Хоча, за отриманими нами даними, ця поширена мутація досить часто трапляється й у дитячому віці.

L444P відома як одна з найтяжчих мутацій. Пацієнти з гомозиготною мутацією L444P часто мають агресивніший перебіг хвороби, що може передбачати неврологічні прояви, не характерні для GD1 [6,13,16]. Однак отримані нами результати свідчать, що пацієнти з GD1 за такої мутації більше схильні до розвитку кісткових ускладнень і раннього початку симптомів.

Літературні джерела також висвітлюють різні рекомбінантні та складні мутації (наприклад, RecNciI, RecTL). Вони можуть спричинити різні клінічні фенотипи. Так, пацієнти з цими мутаціями часто мають серйозніші прояви захворювання із залученням кісткової системи та раннім дебютом симптомів [2,4,11]. Рідкісні мутації трапляються нечасто, але можуть мати дуже різноманітний клінічний перебіг. Деякі можуть асоціюватися з атиповими проявами або навіть із неврологічними симптомами, не властивими для GD1 [12].

Загалом, залежність клінічного перебігу GD1 від генетичних варіантів, як, наприклад, у дослідженні «Генотип-фенотип кореляція», показує суттєве зниження активності ферменту глюкоцереброзидази, що призводить до тяжчого перебігу захворювання. Це зумовлює ранню маніфестацію симптомів, більшу схильність до

кісткових ускладнень та ймовірність потреби в замісній ферментній терапії [3,8–9,12].

У дослідженні «Фенотипічна гетерогенність» зазначено, що навіть серед пацієнтів з однаковою мутацією клінічні прояви можуть змінюватися, що підкреслює вплив інших генетичних чинників або факторів середовища [7,10,14,16].

Отже, лікування пацієнтів із GD1 потребує застосування ферментозамісної терапії. Вона залишається основним методом лікування, що дає змогу контролювати симптоми і підвищувати якість життя пацієнтів. Прогноз значно залежить від своєчасності діагностики та початку лікування, а також від специфіки мутацій [5,13,15]. У наведеному нами дослідженні з терапевтичною метою застосовували іміглюцеразу в правильно підібраній дозі. Це зумовило позитивний результат регенерації клініко-лабораторних показників у пацієнтів із GD1 з двома мутаціями: N370S/N370S, L444P/L444P. Інша мутація, N370S/84GG, ускладнила клінічний перебіг хвороби й негативно вплинула на нормалізацію рівнів лабораторних показників.

Мутації в гені *GBA* відіграють ключову роль у формуванні клінічного перебігу GD1, визначаючи вираженість симптомів, необхідність лікування і прогнозування захворювання.

Ферментозамісна терапія є «золотим» стандартом лікування GD і показує достовірне поліпшення стану більшості пацієнтів. Проте, з огляду на складність та особливості перебігу хвороби, а також на затримку встановлення діагнозу, ключовим є мультисистемний підхід до її лікування із залученням різних спеціалістів

і забезпеченням супровідної симптоматичної терапії для стабілізації стану пацієнтів.

Висновки

Хвороба Гоше типу 1 демонструє значну генетичну варіабельність, зумовлену різними мутаціями в гені *GBA*. Найпоширеніші мутації включають N370S, L444P і складну N370S/84G мутацію.

Тип мутації впливає на рівень глюкозилсфінгозину, тобто Lyso-G1-1, що визначає тяжкість клінічних проявів, зокрема, виявлену в наших пацієнтів із мутацією N370S/84GG. У пацієнтів із GD1, які мають різні мутації, спостерігається варіабельний клінічний перебіг, що може включати гепатоспленомегалію, анемію, тромбоцитопенію, ураження кісток. Легший перебіг захворювання спостерігається в пацієнтів із мутаціями N370S і L444P, а складні алельні комбінації N370S/84GG призводять до тяжчого перебігу хвороби.

Замісна ферментна терапія є основним високоефективним методом лікування в більшості пацієнтів із GD1, особливо в тих, які мають м'які мутації внаслідок застосування іміглюцерази.

Висока генетична і клінічна гетерогенність GD1 підкреслює важливість персоніфікації в лікуванні з огляду на індивідуальні генетичні особливості кожного пацієнта. Інтеграція генетичного аналізу з клінічним оцінюванням є ключем до оптимізації лікування і поліпшення його результатів. Отже, розуміння генетичної основи GD1 є важливим у діагностуванні, лікуванні й прогнозуванні.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Alaei MR, Tabrizi A, Jafari N et al. (2019). Gaucher Disease: New Expanded Classification Emphasizing Neurological Features. *Iran. J. Child Neurol.* 13: 7–24.
2. Collin-Histed T, Stoodley M, Beusterien K et al. (2023). The International Gaucher Alliance (IGA). A global neuronopathic gaucher disease registry (GARDIAN): A patient-led initiative. *Orphanet J. Rare Dis.* 18: 195.
3. D'amore S, Page K, Donald A et al. (2021). In-depth phenotyping for clinical stratification of Gaucher disease. *Orphanet J. Rare Dis.* 16: 431.
4. Darling A, Irún P, Giraldo P et al. (2021). Pediatric Gaucher disease with intermediate type 2–3 phenotype associated with parkinsonian features and levodopa responsiveness. *Park. Relat. Disord.* 91: 19–22.
5. Daykin EC, Ryan E, Sidransky E. (2021). Diagnosing neuronopathic Gaucher disease: New considerations and challenges in assigning Gaucher phenotypes. *Mol. Genet. Metab.* 132: 49–58.
6. Grabowski GA, Antommaria AH, Kolodny et al. (2021). Gaucher disease: Basic and translational science needs for more complete therapy and management. *Mol. Genet. Metab.* 132: 59–75.
7. Gumus E, Karhan A, Hizarcioglu-Gulsen H et al. (2021). Clinical-genetic characteristics and treatment outcomes of Turkish children with Gaucher disease type 1 and type 3: A sixteen year single-center experience. *Eur. J. Med. Genet.* 64: 104–339.
8. Hassaniin F, Abbas AH, Schalaan M et al. (2022). Gaucher disease: Recent advances

- in the diagnosis and management. *Med. J. Viral Hepat.* 6: 6–10.
9. Kurolap A., del Toro M., Spiegel R. et al. (2019). Gaucher disease type 3c: New patients with unique presentations and review of the literature. *Mol. Genet. Metab.* 127: 138–146.
10. Mehta A, Kuter DJ, Salek SS et al. (2019). Presenting signs and patient co-variables in Gaucher disease: Outcome of the Gaucher Earlier Diagnosis Consensus (GED-C) Delphi initiative. *Intern. Med. J.* 49: 578–591.
11. Mehta A, Rivero–Arias O, Abdelwahab M et al. (2020). Scoring system to facilitate diagnosis of Gaucher disease. *Intern. Med. J.* 50: 1538–1546.
12. Mela A, Poniatowski Ł, Drop B et al. (2020). Overview and Analysis of the Cost of Drug Programs in Poland: Public Payer Ex-penditures and Coverage of Cancer and Non-Neoplastic Diseases Related Drug Therapies from 2015–2018 Years. *Front Pharmacol.* 11: 1123.
13. Qi X, Xu J, Shan L et al. (2021). Economic burden and health related quality of life of ultra-rare Gaucher disease in China. *Orphanet J. Rare Dis.* 16: 358.
14. Schiffmann R, Sevigny J, Rolfs et al. (2020). The definition of neuronopathic Gaucher disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 43: 1056–1059.
15. Stone WL, Basit H, Master SR. (2022). Gaucher Disease. In *Treasure Island (FL); StatPearls Publishing LLC: Treasure Island, FL, USA.*
16. Woo EG, Tayebi N, Sidransky E. (2021). Next-Generation Sequencing Analysis of GBA1: The Challenge of Detecting Complex Recombinant Alleles. *Front. Genet.* 12: 684067.
-

Відомості про авторів:

Зозуля Ольга Василівна — лікар-гастроентеролог дитячий КП «Рівненська обласна дитяча лікарня». Адреса: м. Рівне, вул. Київська, 60.
<https://orcid.org/0009-0002-2160-4295>.

Стаття надійшла до редакції 29.06.2024 р., прийнята до друку 15.10.2024 р.